

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Therapie der Chinidinintoxikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Heidi Schubert
aus Mainz

Mainz 1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552623_0030

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Therapie der Chinidinintoxikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Heidi Schubert
aus Mainz

Mainz 1982



Dekan:	Prof. Dr. K. H. Bäßler
1. Gutachter:	Prof. Dr. H. J. Gilfrich
2. Gutachter:	Prof. Dr. H. - P. Schuster

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.1982

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Fragestellung	3
III. Pharmakologie und Pharmakokinetik des Chinidins, Symptome der Intoxikation	4
IV. Experimenteller Teil	9
1. Fallbeschreibung	9
2. Methode	13
V. Ergebnisse	16
VI. Diskussion	27
VII. Zusammenfassung	41
VIII. Literaturverzeichnis	42

I. Einleitung

Louis Pasteur entdeckte Chinidin 1853 und gab der Substanz ihren Namen. Lange Zeit blieb sie nur eine Laborkuriosität. Im Jahre 1914 berichtet Wenckebach erstmals über den Wert von Chinidin bei der Therapie der Arrhythmie. Vier Jahre später, 1918, demonstriert Frey die Bedeutung von Chinidin über die anderen Chinonalkaloide bei der Behandlung des Vorhofflimmerns und führte es als Medikament ein. Hauptindikationen für Chinidin sind Vorhofflimmern und -flattern und Kammertachykardie, weitere Anwendungsbereiche gehäufte Extrasystolen und supraventrikuläre Paroxysmen. Prophylaktisch wird Chinidin u.a. bei anfallsweise auftretenden Arrhythmien verschiedener Art, nach Mitralkommissurotomie und Lungenresektion empfohlen.

Da die therapeutische Breite von Chinidin sehr gering ist, können schon therapeutische Dosen toxisch wirken, wobei die therapeutischen und toxischen Effekte des Wirkstoffs besser mit seiner Serum- bzw. Plasmakonzentration korrelieren als mit der applizierten Dosis. Die für die therapeutische Wirkung nötige Dosis unterliegt starken Schwankungen von Patient zu Patient. Obwohl Chinidin häufig verwendet wird, gibt es relativ wenig Information über Verlauf und Therapie schwerer Intoxikationen. Auch die Letaldosis kann man nicht genau festlegen, sie dürfte nach bisherigen Kasuistiken bei Dosen über 15 g liegen. Der sogenannte therapeutische Plasmaspiegel wird zwischen 1-5 μ g/ml angegeben.

Die Chinidinintoxikation äußert sich durch kardiotoxische, zentralnervöse, renale und neuromuskuläre Symptomatik und wird rasch zu einer vitalen Bedrohung für den Patienten. Bei der Therapie der Intoxi-

kation kommt der primären Giftelimination eine grosse Bedeutung zu, da bei massiven Dosen mit einer verlängerten Resorptionsphase zu rechnen ist. Über die Bedeutung der forcierten Diurese, der Hämodialyse oder der Hämo-perfusion liegen noch wenig Angaben vor, obwohl die Hämo-perfusion vielversprechend zu sein scheint.

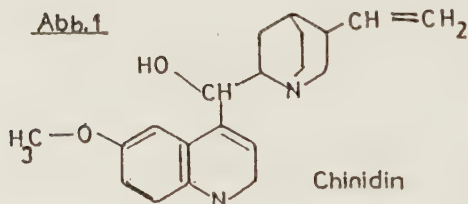
II. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Therapiemaßnahmen bei der Chinidinintoxikation zusammengestellt, was, bedingt durch die mangelnde Einheitlichkeit der Richtlinien, notwendig war.

Die modernen Möglichkeiten der sekundären Giftelimination wurden an einem Fall überprüft, wobei die Effektivität der Hämodialyse mit der der Hämo-perfusion verglichen wurde. Der Chinidinblutspiegel wurde dabei nach einer neuen Methode bestimmt.

III. Pharmakologie und Pharmakokinetik des Chinidins, Symptome der Intoxikation

Chinidin ist ein Alkaloid aus der Rinde des China-
baums, es ist stereoisomer mit Chinin. Es beeinflusst
alle Qualitäten der Herzfunktion negativ, wobei der
Wirkungsschwerpunkt im Vorhof liegt. Die Depolari-
sations- und Leitungszeit sowie die funktionelle
Refraktärperiode werden herabgesetzt, die Kontrakti-
onsamplitude verkleinert. Im EKG werden eine ver-
längerte QT-Zeit und, besonders bei gleichzeitiger
Digitalisierung, eine überhöhte u-Welle gefunden.



Größere Dosen können zur QRS-Verbreiterung führen, die während einer Chinidintherapie ein Viertel des Ausgangswertes nicht überschreiten darf. Außerdem hat es eine ausgeprägte anticholinergische Wirkung. Der erforderliche Plasmaspiegel sollte höher als 2 $\mu\text{g/ml}$ sein, optimal 5-8 $\mu\text{g/ml}$, darüber wirkt es toxisch. Die Letaldosis liegt wahrscheinlich bei Werten über 15 g. Die Tagesdosis soll 2 g nicht überschreiten. Chinidin wird zu 95 % renal eliminiert, davon 20-50 % in unveränderter Form. Quantitative Unter-

suchungen bei Intoxikationen haben gezeigt, daß die eliminierte Chinidinmenge 20 mg/h beträgt, unabhängig davon, ob die Urinmenge 90 ml oder 600 ml ist. Die Ausscheidung ist allerdings stark abhängig vom pH-Wert des Urins: die bei einem pH-Wert von unter 6 renal ausgeschiedene Menge ist zehnmal so hoch wie die bei einem pH-Wert über 7,5. 60-80 % des über die Niere ausgeschiedenen Chinidins unterliegt der hepatischen Biotransformation, wobei auch einige pharmakologisch aktive Metaboliten entstehen. Die Plasmaproteinbindung von Chinidin im Serum beträgt 70-95 %, daher ist es nur mäßig dialysabel. Hauptsächlich findet eine Bindung an Albumin statt. Bei Leberzirrhose ist die Plasmaproteinbindung erniedrigt.

Chinidin wird schnell im Gastrointestinaltrakt resorbiert, der maximale Blutspiegel wird nach ca. 2 Stunden erreicht, wobei Unterschiede zwischen den einzelnen Chinidinpräparaten bestehen (Chinidinsulfat 1,6 h, Chinidingluconat 3,6 h). Die Halbwertszeit der Absorption beträgt für Chinidinsulfat 41,1 Minuten und für Chinidingluconat 61,2 Minuten. Die systematische Verfügbarkeit von Chinidin beträgt zwischen 70 und 86 % (je nach Präparat). Das Verteilungsvolumen errechnet sich mit 1,39-3,20 l/kg und die totale Clearance zwischen 2,32 und 6,49 ml/min/kg. Die biologische Halbwertszeit liegt bei etwa 6 Stunden, wobei in der Literatur Zeiten zwischen 4 und 12 Stunden genannt werden.

Da die für die therapeutische Wirkung erforderliche Dosis von Patient zu Patient starken Schwankungen unterliegt und die therapeutische Breite sehr gering ist, sollte die Serum- bzw. Plasmakonzentration gut überwacht werden, da die toxischen Effekte besser

mit ihr korrelieren als mit der applizierten Dosis.

Die Zeichen der Chinidinintoxikation sind vielfältiger Art (s. auch Tab. 1):

1. Gastrointestinale Beschwerden

Am häufigsten kommen Unverträglichkeitserscheinungen von Seiten des Gastrointestinaltraktes vor mit Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Spasmen, Diarrhoen, Leibschmerzen. Sie sind hauptsächlich Folge einer lokalen Reizung.

2. Zentralnervöse Erscheinungen

Schwindel, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Sehstörungen, Kollapserscheinungen treten meistens erst bei höheren Dosen auf. In schwersten Fällen kommt es zu fortschreitender Bewußtseinsstrübung, Krampfanfällen und Koma, Atemstillstand und Herz-Kreislauf-Stillstand.

3. Allergische Reaktionen

Gelegentlich werden thrombopenische Purpura, hämolytische Anämie, papulo-makulöse oder urtikarielle Exantheme und febrile Reaktionen beobachtet.

4. Embolische Komplikationen

Sie werden sehr selten beobachtet und meist nur signifikant bei Patienten mit schweren Herzklappenfehlern.

5. Nierenschäden

Selten treten bei Chiniditherapie Nierenschäden auf, die wahrscheinlich auf direkte Gifteinwirkung zurückzuführen sind und mit Makrohämaturie und Proteinurie einhergehen.

6. Kardiotoxische Nebenwirkungen

Am schwerwiegendsten sind wohl die kardiotoxischen

Tabelle 1: Symptomatik der Chinidin-Nebenwirkungen bzw. der Intoxikation

Gastrointest.Reakt.	zentralnervöse Reakt.	allerg. Reakt.	nephrotox. Reakt.	kardiotox.Reakt.
Nausea Emesis Inappetenz Spasmen Diarrhoen Leibschmerzen	Vertigo Kopfschmerzen Tinnitus Sehstörungen Kollaps Konvulsionen Bewußtseinstäub. Koma Atemstillstand HerzKreislaufstillstand	thrombopen. Purpura Hämolyt.Anämie Exantheme (papulo-makul. od. urtikar.) Fieber	Makrohämaturie Proteinurie	Kammertachykardie Kammerflimmern AV-Block Asystolie QRS-Verbreiterung Extrasystolen ST-Senkung T-Abflachung

Erscheinungen der Chinidinthherapie bzw. -überdosierung, die sich durch drei Vorgänge kurz definieren lassen: Kammertachykardie, Kammerflimmern, Herzstillstand. Bei hoher Dosierung besteht das Risiko ventrikulärer Extrasystolen bis zum Kammerflimmern, da die Hemmwirkung auf die intraventrikuläre Leitungsgeschwindigkeit dann stärker ausgeprägt ist, als die Beeinträchtigung der Refraktärperiode und der Erregbarkeit. Chinidin führt in höherer Dosierung immer zu einer Abnahme der Überleitungsgeschwindigkeit mit dem Risiko eines AV-Blocks bis hin zur Asystolie. Bei niedriger Dosierung kann eine paradoxe Tachykardie entstehen, da dann die antecholinerge Wirkung stärker ist, als die antiarrhythmische Wirkung. Es kommt zu einem relativen Überwiegen des Sympathikus. Trotz dieser und anderer Erklärungen ist der eigentliche Mechanismus der kardiotoxischen Erscheinungen des Chinidins letztlich noch nicht ganz aufgeklärt.

Zur Erfassung der Vboten der Chinidinintoxikation dienen die Überwachung des Chinidinserumspiegels, sowie die Kontrolle der therapeutischen Wirkung durch das EKG. Zeichen der Intoxikation im EKG sind eine Verbreiterung des QRS-Komplexes um mehr als 25 % als Warnsymptom, mehr als 50 % als Zeichen der Gefahr, die Häufung von Extrasystolen, AV-Blockierung und Schenkelblock, ST-Senkung und T-Abflachung oder -Negativierung. Die EKG-Veränderungen zeigen sich bereits 15 Minuten nach Einnahme von Chinidin und sind bei Absetzen von therapeutischen Mengen reversibel.

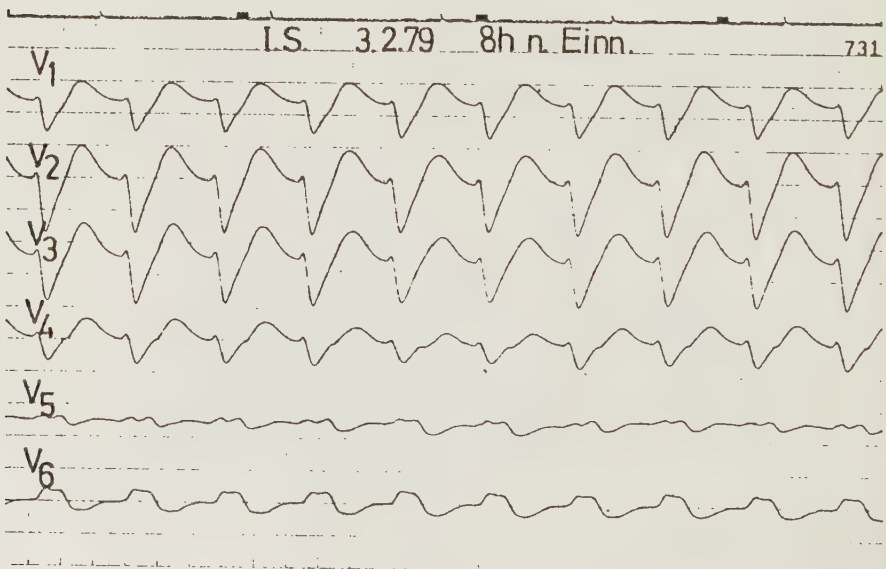
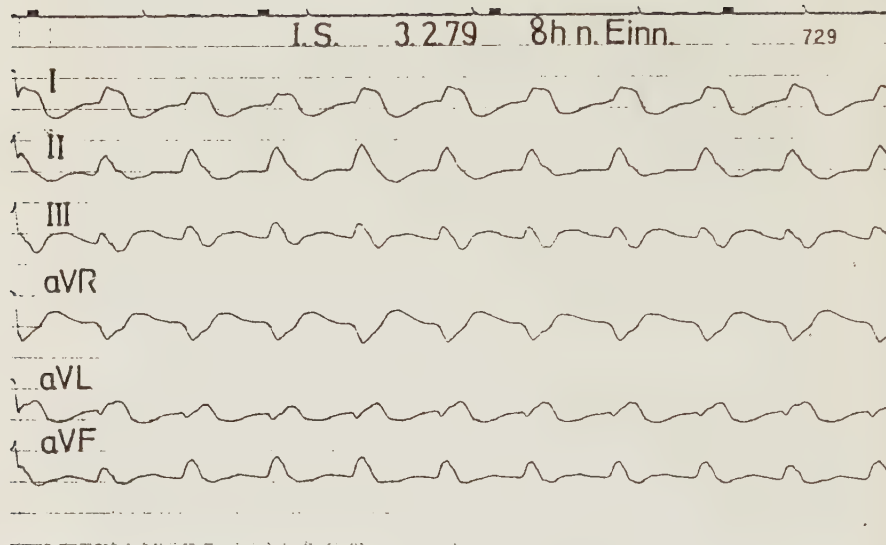
IV. Experimenteller Teil

1. Fallbeschreibung

Eine 42jährige, als endogen depressiv bekannte Patientin wurde in komatösem Zustand (Koma Stadium II-III nach Reed) aufgenommen, nachdem sie in suicidalen Absicht gegen 9 Uhr morgens ca. 100 Tabletten Chinidin Duriles (=20 g Chinidin Sulfat) eingenommen hatte. Sie wurde von ihrem Sohn 5 Stunden nach Ingestion krampfend aufgefunden und erreichte die interne Intensivstation 1 Stunde später. Sie zeigte keine Reaktion auf Schmerzreize, die Pupillen waren weit und lichtstarr, MER lebhaft. Der arterielle Blutdruck war nicht meßbar, die Pulse nicht tastbar, die Herzfrequenz betrug 160/min. Es bestand eine respiratorische Globalinsuffizienz mit massiver Azidose. Im EKG befand sich eine ventrikuläre Tachykardie mit diffuser Blockbildung (s. Abb. 2).

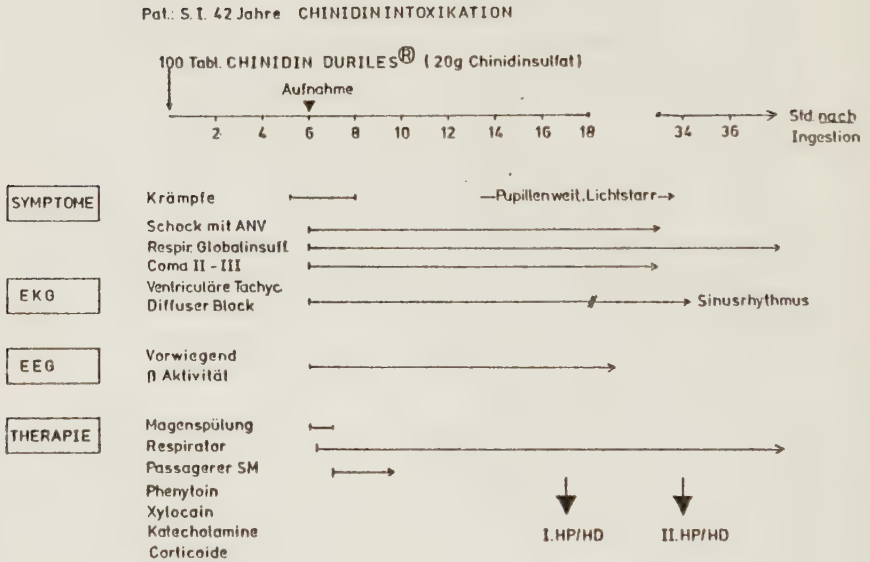
In den ersten zwei Stunden nach Aufnahme hatte die Patientin zwei generalisierte Krampfanfälle, die jeweils ca. 30 Sekunden anhielten. Das EEG zeigte vorwiegend Betaaktivität. Bei den Laborwerten fiel zunächst nur eine Laktaterhöhung auf 8,0 auf. Später kam es zu einem Kaliumabfall auf 2,2 mval/l. Zur Therapie der Intoxikation wurden zunächst allgemeine Maßnahmen der Entgiftung durchgeführt: Magenspülung, Schockbekämpfung, sowie Intubation mit volumengesteuerter Beatmung, Zufuhr von Katecholaminen und Kortikoiden, Azidoseausgleich. Ein passagerer Schrittmacher wurde ebenfalls gelegt (s. auch Abb. 3).

Abb. 2:



Nachdem alles darauf hindeutete, daß eine Chinidinintoxikation vorlag und sich der Zustand der Patientin nicht wesentlich geändert hatte, wurden 17 Stunden nach Tabletteneinnahme Hämodialyse und Hämo-perfusion über zwei venöse Katheter in den Vv.femorales durchgeführt und entsprechende Blutproben dabei entnommen, und zwar jeweils vor der Hämodialyse, zwischen Hämodialyse und Hämo-perfusion, sowie nach Hämo-perfusion. Die Blutanalysen erfolgten nach einer neuen enzym-immunologischen Bestimmungsmethode, auf die später noch eingegangen wird. Bereits nach einer Stunde im EKG Umspringen des diffusen Blockbildes zum normalen QRS-Komplex. Hämodialyse und Hämo-perfusion wurden in zwei Serien von jeweils acht Stunden, mit acht Stunden Pause dazwischen, durchgeführt. Danach trat eine Stabilisierung des Kreislaufs ein und eine Besserung der pulmonalen Situation.

Abb. 3: Symptome der Intoxikation am Fall



2. Methode

Zur Bestimmung des Chinidinblutspiegels wurden wie schon erwähnt Blutproben vor Hämodialyse, zwischen Hämodialyse und Hämoperfusion sowie nach Hämoperfusion entnommen. Das heparinisierte Blut wurde im Kühlschrank aufbewahrt und zu einem späteren Zeitpunkt zur Messung vorbereitet. Die Chinidinbestimmung erfolgte nach einer neuen Methode, einem Enzym-Immuno-Assay (Mercko-test^REmit^R-cad_{TM}) nach folgendem Schema:

Serum (bzw. Plasma) + Reagenz A + Reagenz B

Reagenz A enthält Antikörper gegen Chinidin sowie Substrate für das Enzym Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6P-DH), Reagenz B chemisch an das Marker-Enzym (G6P-DH) gebundenes Chinidin. Das zu untersuchende Serum wird zunächst mit Reagenz A versetzt, dabei wird das gesamte im Serum enthaltene Chinidin von den Antikörpern gebunden. Danach wird Reagenz B zugesetzt, wobei alle noch freien Antikörperbindungsstellen mit enzymmarkiertem Chinidin belegt werden. Dadurch wird das Enzym inaktiviert. Die verbleibende Enzymaktivität ist der Konzentration des im Serum oder Plasma vorliegenden Chinidins proportional. Bei der Reaktion des aktiven Enzyms mit seinen Substraten wird das Coenzym Nikotinamidadenindinukleotid (NAD) zu NADH reduziert, was als Extinktionsänderung bei 340 nm gemessen werden kann. Außerdem gehören zu dem Enzym-Immuno-Assay sechs Chinidin-Kalibratoren und ein Kontrollserum, die zur Erstellung einer Eichkurve dienen, durch die die gemessene Extinktionsänderung in die tatsächliche Chinidinkonzentration umgerechnet werden

kann. Mit dieser Bestimmungsmethode können Chinidinkonzentrationen zwischen $0,5-8 \mu\text{g/ml}$ quantitativ nachgewiesen werden. Dihydrochinidin (DHQ), ein pharmakologisch wirksamer Metabolit liefert dabei einen geringen, aber meßbaren Beitrag zum Testergebnis. Die DHQ-Konzentration im Serum kann 5-10 % der gesamten Chinidinkonzentration erreichen. Da die verschiedenen Bestimmungsmethoden in unterschiedlichem Ausmaß DHQ und die wichtigsten Chinidinmetaboliten nachweisen, ist eine Definition der therapeutischen Serumkonzentration von Chinidin auch abhängig von der verwendeten Bestimmungsmethode.

Die bisher üblichen Methoden der Chinidinbestimmung waren meist eine der folgenden fluorometrischen:

1. Direkte Bestimmung nach Brodie und Udenfried
2. Einfache Extraktion mit Lösungsmittel nach Edgar und Sokolow
3. Doppelte Extraktion nach Cramer und Isaksson oder eine Modifikation davon

Die meisten Methoden der Chinidinbestimmung beruhen auf der Fluoreszenz von Chinidin im sauren Medium und unterscheiden sich im wesentlichen nur durch die Wahl der Extraktionsmittel; sie erfassen einen Konzentrationsbereich von $2,3-5 \mu\text{g/ml}$. Die erste immunochemische Bestimmungsmethode für Chinidin wurde 1975 als ein radioimmunologischer Test (RIA) publiziert, später wurde der Enzym-Immuno-Assay (Merckotest^{REmit}^R) entwickelt. Mit ihm kann der Chinidinspiegel schneller und einfacher bestimmt werden als nach den fluorometrischen Methoden, außerdem

erfasst er einen grösseren Konzentrationsbereich im Serum und vermeidet den Umgang mit den zum Teil sehr gesundheitsschädlichen Extraktionsmitteln.

V. Ergebnisse

Die durch den Enzym-Immuno-Assay gemessenen Chinidinkonzentrationen dienten als Grundlage für die Bestimmung der Clearance durch Hämodialyse und Hämo-perfusion, sowie für die Berechnung der dadurch ausgeschiedenen Chinidinmenge.

Tab. 2 a: Chinidinblutspiegel in Abhängigkeit von Hämodialyse und Hämo-perfusion (1. Behandlungsphase)

T(h)	Flow (ml/min)	Chinidinkonzentration (ng/ml)		
		vor HD	zwi. HD u. HP	nach HP
17	70	9,2	8,2	8,0
18	98	9,2	9,6	8,2
19	210	10,8	10,0	8,2
20	210	10,4	11,2	9,8
21	210	9,4	9,2	8,5
22	140	10,8	10,4	7,7
23	140	11,2	10,6	8,6
24	140	12,8	10,5	6,2
25	140	11,8	10,6	9,6

An Tabelle 2a und b sowie Abbildung 4 erkennt man, daß die Hämodialyse kaum einen Einfluss auf den Abfall des Chinidinblutspiegels hat, während die Hämo-perfusion den Chinidinblutspiegel signifikant senkt. Am Ansteigen der Chinidinkonzentration in der ersten Phase der Behandlung ist eine noch nicht abgeschlossene Resorption zu erkennen, während sich der Blutspiegel in der zweiten Phase auf therapeutische

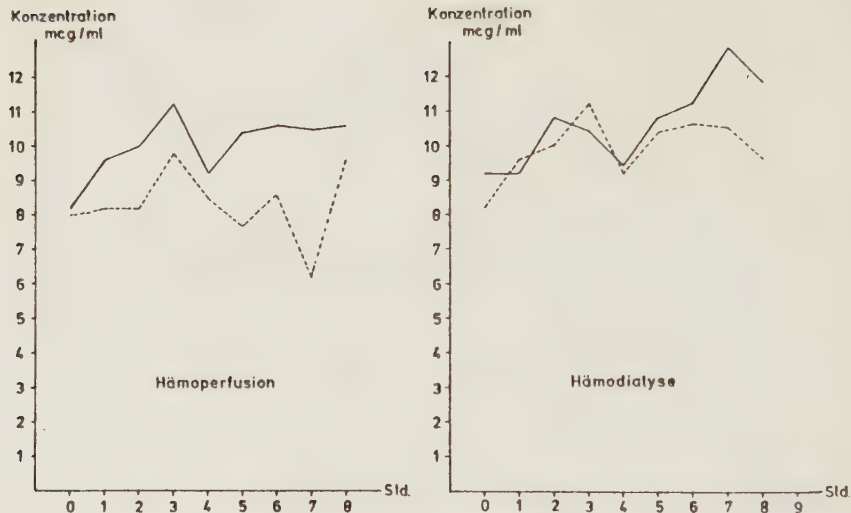
Werte einpendelt.

Tabelle 2b: Chinidinblutspiegel in Abhängigkeit
von Hämodialyse und Hämotherapie
(2. Behandlungsphase)

T(h)	Flow (ml/min)	Chinidinkonzentration (ng/ml)		
		vor HD	zwi. HD u. HP	nach HP
34	70	7,0	6,0	1,5
35	80	5,7	6,3	1,8
36	140	6,0	6,0	2,4
37	133	5,2	5,2	2,3
38	140	5,3	5,2	2,6
39	140	5,2	4,5	2,3
40	140	4,8	3,9	2,4

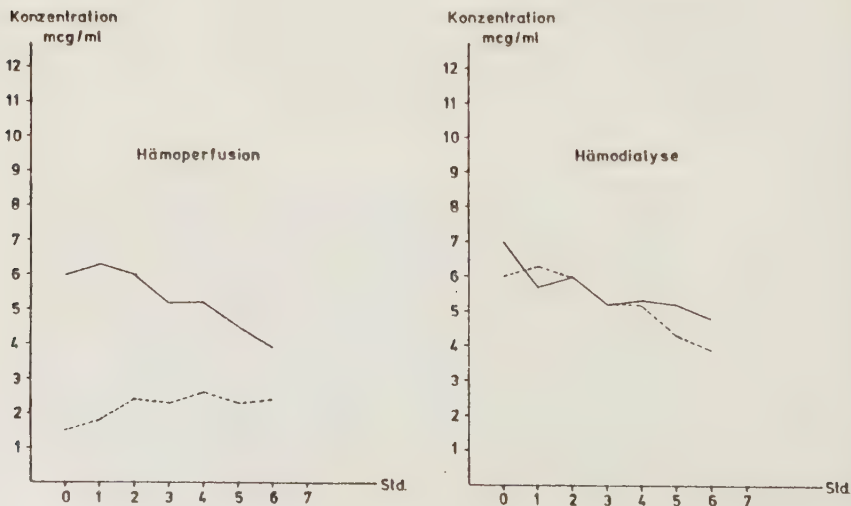
s. auch Abbildung 4

Abbildung 4:



CHINIDIN - BLUTSPIEGEL UNTER BEHANDLUNG

I. HP/HD 17 Std. nach Ingestion



CHINIDIN - BLUTSPIEGEL UNTER BEHANDLUNG

II. HP/HD 34 Std. nach Ingestion

Die Clearance des Chinidins berechnet sich nach folgender Formel (s. Tab. 3a, 3b und Abb. 5):

$$Cl = \frac{A - V}{A} \times F \frac{g/ml}{g/ml} \times \frac{ml}{min}$$

A = Chinidinkonzentration vor HD bzw. HP

V = Chinidinkonzentration nach HD bzw. HP

F = Flow (Blutdurchflußrate)

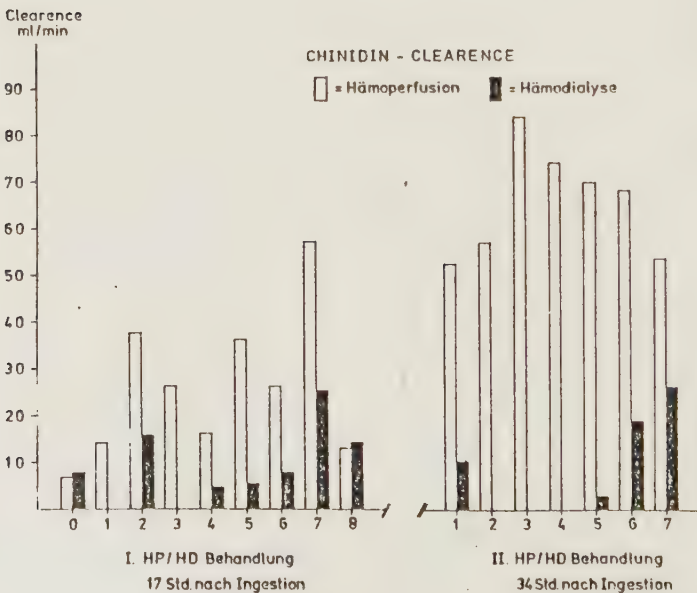
Tabelle 3a : Clearance von Chinidin bei Hämodialyse und Hämotherapie (1. Behandlungsphase)

T	Cl _{HD}	Cl _{HP} (ml/min)
17	7,609	6,829
18	- 4,260	14,292
19	15,555	37,800
20	-16,154	26,250
21	4,468	15,978
22	5,185	36,346
23	7,500	26,415
24	25,156	57,333
25	14,237	13,207

Tabelle 3b : Clearance von Chinidin bei Hämo-
dialyse und Hämo-perfusion (2. Be-
handlungsphase)

T	Cl _{HD}	Cl _{HP} (ml/min)
34	10,000	52,500
35	- 8,421	57,143
36	0	84,000
37	0	74,173
38	2,642	70,000
39	18,846	68,444
40	26,250	53,846

Abbildung 5: Chinidin Clearance



Vergleicht man die errechneten Clearancewerte von Hämodialyse und Hämoperfusion, so ergibt sich in der ersten Behandlungsphase für die Hämodialyse eine Clearancerate von 10,8 ml/min und für Hämoperfusion eine von 26,05 ml/min. Die zweite Behandlungsphase zeigt für die Hämodialyse einen Mittelwert von nur 9,5 ml/min, während sich bei der Hämoperfusion ein Wert von 65,8 ml/min ergibt, sodaß man die Effektivität der Hämoperfusion gegenüber der Hämodialyse deutlich erkennen kann.

Aus den gemessenen Chinidinwerten im Blut sowie den Mittelwerten der Blutdurchflußrate kann nach einer Formel von Winchester die eliminierte Chinidinmenge berechnet werden (s. Tab. 4a, 4b, 5a, 5b).

$$A = Q \sum_{t=0}^{t=T} 1/2t (\sigma_{c1} + \sigma_{c2})$$

A = eliminierte Chinidinmenge

Q = Blutdurchflußrate

t = Zeit von t_1 nach t_2 (min)

T = Dauer der Hämodialyse bzw. Hämoperfusion (min)

$\sigma_{c1} = \frac{\text{art.}}{\text{ven.}}$ zur Zeit t_1

$\sigma_{c2} = \frac{\text{art.}}{\text{ven.}}$ zur Zeit t_2

Tabelle 4a : Berechnung der eliminierten Chinidinmenge bei Hämodialyse (1.Behandlungsphase)

Zeit d. HD (h)	$\mathcal{J}_{C1}$	$\mathcal{J}_{C2}$	$1/2t (\mathcal{J}_{C1} + \mathcal{J}_{C2})$
17-18	1,0	1,4	72
18-19	1,4	0,8	66
19-20	0,8	-0,8	0
20-21	-0,8	0,2	-18
21-22	0,2	0,4	18
22-23	0,4	0,6	30
23-24	0,6	2,3	87
24-25	2,3	1,2	105

$$\Sigma = 360$$

$$A = 150,88 \times 360 = 54\,316,8 \text{ g}$$

$$= 0,0543 \text{ g}$$

Die eliminierte Chinidinmenge durch Hämodialyse entspricht in der ersten Behandlungsphase nur 0,0543 g.

Tabelle 4b: Berechnung der eliminierten Chinidinmenge bei Hämodialyse (2. Behandlungsphase)

Zeit d. HD (h)	$\mathcal{f}_{c1}$	$\mathcal{f}_{c2}$	$1/2t (\mathcal{f}_{c1} + \mathcal{f}_{c2})$
34-35	1	-0,6	12
35-36	-0,6	0	-18
36-37	0	0	0
37-38	0	0,1	3
38-39	0,1	0,7	24
39-40	0,7	0,9	48

$$\Sigma = 69$$

$$Q = 120,43 \text{ (ml/min)}$$

$$A = 120,43 \times 69 = 8\,309,67 \text{ g}$$

$$= 0,0083 \text{ g}$$

Auch in der zweiten Phase der Hämodialyse wurde ein kaum nennenswerter Anteil von Chinidin entfernt, er ist vernachlässigbar klein.

Tabelle 5a: Berechnung der eliminierten Chinidinmenge bei Hämoperfusion (1. Behandlungsphase)

Zeit d. HP (h)	$\mathcal{J}_{C1}$	$\mathcal{J}_{C2}$	$1/2t (\mathcal{J}_{C1} + \mathcal{J}_{C2})$
17-18	0,2	1,4	48
18-19	1,4	1,8	96
19-20	1,8	1,4	96
20-21	1,4	0,7	63
21-22	0,7	2,7	102
22-23	2,7	2,0	141
23-24	2,0	4,3	189
24-25	4,3	1,0	159

$$\Sigma = 894$$

$$Q = 150,88 \text{ (ml/min)}$$

$$A = 150,88 \times 894 = 134\,893 \text{ g}$$

$$= 0,134 \text{ g}$$

Tabelle 5b : Berechnung der eliminierten Chinidinmenge bei Hämoperfusion (2. Behandlungsphase)

Zeit d. HP (h)	$\int_{c1}$	$\int_{c2}$	$1/2t (\int_{c1} + \int_{c2})$
34-35	4,5	4,5	270
35-36	4,5	3,6	243
36-37	3,6	2,9	195
37-38	2,9	2,6	165
38-39	2,6	2,2	144
39-40	2,2	1,5	111

$$\Sigma = 1128$$

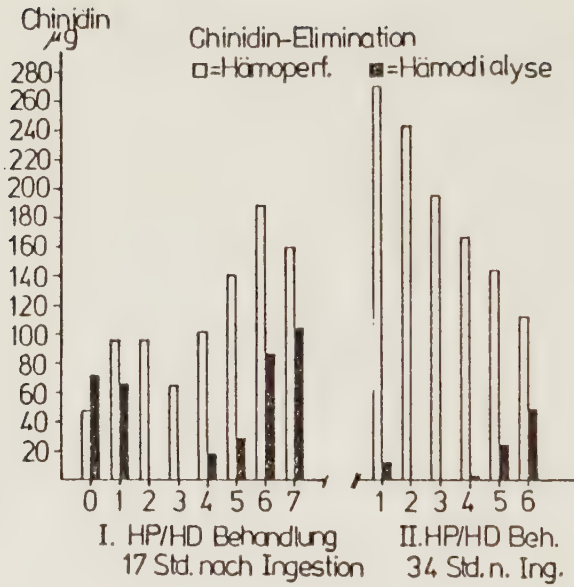
$$Q = 120,88 \text{ (ml/min)}$$

$$A = 120,88 \times 1128 = 135\,845,04 \text{ g}$$

$$= 0,135 \text{ g}$$

Die Effektivität der Chinidinelimination durch Hämoperfusion ist bedeutend größer als die der Hämodialyse. Es wurden in der ersten Behandlungsphase 0,134 g entfernt, in der zweiten 0,135 g, also insgesamt 0,27 g. Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Eliminierung auf die Stunden nach Einnahme bezogen.

Abb.6



VI. Diskussion

Obwohl Chinidin seit vielen Jahren therapeutisch genutzt wird, gibt es bis heute keine spezifische Behandlung der Chinidinintoxikation. Der primären Giftelimination einschließlich forcierter Diarrhoe, kommt eine grosse Bedeutung zu, da bei massiven Dosen mit einer verlängerten Resorptionsphase zu rechnen ist. Noch fünf Stunden nach Ingestion kann durch provozierte Eme-sis die Hälfte der eingenommenen Menge eliminiert werden. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß die Anwendung der Magenspülung auch noch nach einigen Tagen sinnvoll sein kann, da bis zu sieben Tagen nach Einnahme in der Magenspülflüssigkeit noch quantitative Chinidinmengen nachgewiesen werden können. Die Untersuchungen über sekundäre Maßnahmen zur Beschleunigung der Giftelimination sind sehr widersprüchlich, worauf später noch eingegangen wird.

Die zur Zeit üblichen Therapieformen bei der Chinidinintoxikation sind meist symptomatischer Art. So wird eine allgemeine Schockbehandlung durchgeführt mit Azidoseausgleich, Katecholaminen, Kortikoiden. Konvulsionen können mit Phenytoin oder Valium behandelt werden. Oft ist eine Intubation notwendig mit volumengesteuerter Beatmung. Ein passagerer Schrittmacher ist sinnvoll beim Auftreten von Bradykardie und AV-Block. C. Shub et al. (1978) behandelt die metabolische Azidose mit Natriumbikarbonat, die generalisierten Krampfanfälle mit Valium i.v., eine Dopaminlösung von 50 μ g/min über eine Stunde hat keinen messbaren Einfluß auf den Blutdruck oder die Oligurie.

Auch Isoproterenol und Noradrenalin haben keinen signifikanten Effekt. Shub setzt Lidocain erfolgreich gegen die ventrikuläre Tachykardie ein, obwohl Lidocain und alle antifibrillatorischen Substanzen nach anderen Autoren bei Chinidinvergiftungen nicht verwendet werden sollen (R.E. Gosse-
lin et al., 1976). R. Rivers und R. Boyd (1973) be-
ginnen die Therapie mit Magenspülung, infundieren
Angiotensin ($0,01-0,2 \mu\text{g/kg} \times \text{min}$) und Na-EDTA
($5\text{mg/kg} \times \text{min}$) gegen Hypotension, setzen Propran-
olol gegen das Kammerflimmern ein. F. Kerr,
G. Kenoyer und M. Bilitsch (1971) therapieren die
Chinidinintoxikation mit $1/6$ molarem Laktat, wel-
ches weder den Blutdruck noch das EKG verändert.
Der Blutdruck steigt nach einer Infusion von Meta-
raminol, 100 mg/l 5% iger Dextrose und H_2O , signi-
fikan- an. Natriumbikarbonat (88 mval) wird intra-
venös gegeben mit 45 mval KCl . Nach drei Stunden
Behandlung steigt der Blut-pH an und der systo-
lische Blutdruck liegt über 100 mm Hg , während
die EKG-Veränderungen unbeeinflusst bleiben.
R. Luchi, J. Helwig und H. Conn (1962) beschrei-
ben die Wirkung von Angiotensin bei Chinidinver-
giftung an Hunden, wobei sie $3 \mu\text{g/min}$ infundieren
und die Herzfrequenz zu Kontrollwerten zurück-
geht, der arterielle Blutdruck in den Normbereich
kommt und der periphere Gefäßwiderstand ansteigt.
Das P-R-Intervall verkürzt sich. Angiotensin kom-
biniert mit Na-EDTA verändert den hämodynamischen
Status zum Normbereich hin. Außerdem wandten die
Autoren Methoxamin (ein Sympathikomimetikum) an,
welches die Herzfrequenz und das Auswurfvolumen
nicht veränderte, den arteriellen Blutdruckwert
nur unwesentlich an hob. Der periphere Widerstand

stieg gering an, während das EKG unverändert blieb. Die Behandlung mit Noradrenalin (24 g/min) verdoppelte die Herzfrequenz bis zu 20 % über der der Kontrollgruppe, das Auswurfvolumen näherte sich dem Kontrollbereich an, das Schlagvolumen wurde in großem Umfang erhöht, der arterielle Blutdruck stieg über den der Kontrollgruppe an, der periphere Widerstand blieb jedoch niedrig. Im EKG war eine Verkürzung des P-R-Intervalls um 0,03 sec zu sehen, des QRS-Komplexes um 0,01 sec, das QT-Intervall nahm ab. Na-EDTA erhöhte das Auswurfvolumen und das Schlagvolumen, die Herzfrequenz blieb niedrig, der arterielle Blutdruck wurde leicht erhöht, blieb aber unter dem der Kontrollgruppe, der periphere Widerstand sank weiter ab, im EKG kam es zu einer Verkürzung des P-R-Intervalls, des QR-Komplexes und des QT-Intervalls. Natriumlaktat erhöhte das Auswurfvolumen und das Schlagvolumen, der arterielle Blutdruck wurde nicht verändert, der periphere Widerstand sank weiter ab, der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck wurde erhöht, das P-R-Intervall verlängert, der QRS-Komplex wurde nicht verkürzt, die QT-Zeit weiter verlängert, der BlutpH erhöht. Calciumchlorid zeigte differierende Wirkungen: Die Herzfrequenz blieb gleich oder wurde erhöht, das Auswurfvolumen erhöht, das Schlagvolumen wurde entweder erhöht oder erniedrigt, der arterielle Blutdruck und der periphere Widerstand wurden gesenkt. Im EKG kam es zu einer zusätzlichen Verlängerung des QRS-Komplexes. Bei in vitro Experimenten zeigte sich eine Hemmung der Chinidin-Protein-Bindung durch Calcium.

R. Luchi, J. Helwig und H. Conn bezeichnen Angiotensin als das wirksamste Medikament bei der Therapie der Chinidin-Vergiftung, da es den peripheren Widerstand eindrucksvoll erhöht, ebenso die Kontraktilität. M. Brandfonbrener, C. Kjobech, E. Cooper untersuchten den Effekt der Digitalisierung bei Chinidinintoxikation und kamen zu dem Ergebnis, daß die Toxizität des Chinidins unabhängig ist von einer vorausgehenden Digitalisierung. S. Bellet et al. (1959) zeigte, daß Laktat die kardiotoxischen und hypotensiven Effekte des Chinidins beeinflusst. Es scheint die Konzentration an Chinidin zu vermindern, senkt den Kaliumspiegel und erhöht den pH-Wert. C. Rainier-Pope et al. (1961) wandte Laktat bei der Intoxikation an, wobei das Laktat keinen Einfluß auf die Anzahl der Kammerflimmer-Attacken hatte, es erhöhte den arteriellen Blutdruck und verbesserte das EKG. Bei schweren Vergiftungen mit hohen Dosen von Chinidin zeigte Laktat keine große Wirkung. Hier versagten auch Sympathikomimetika. C. Rainier-Pope behandelte das Kammerflimmern mit externer Herzmassage und elektrischer Defibrillation. J. Bailey et al. (1959) wandten Natriumlaktat zur Therapie von Chinidinüberdosierungen an und sahen eine Normalisierung des EKG, eine Verkürzung des QRS-Komplexes von 0,12 auf 0,09 sec, eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks zur Norm hin und eine Normalisierung der Herzfrequenz von 36/min auf 65/min. B. Hoffmann et al. bevorzugten bei der Intoxikationstherapie ebenso Na-Laktat, da es die elektrische Aktivität des Herzens durch Erniedrigung des Kaliumspiegels verbessert und die Bindung von Chinidin

an Albumin erhöht, was die freie Chinidinmenge im Serum erniedrigt. Auch die Anwendung von Betasympathikomimetika verbessert die elektrische Aktivität des Herzens.

G. Gottsegen et al. (1962) gaben Ratten, die hohe Dosen Chinidin bekommen hatten, Isoproterenol und stellten fest, daß die Verlängerung des QRS-Komplexes zurückging und daß mehr Ratten überlebten. Hohe Dosen Isoproterenol bei hohen Dosen Chinidin verstärkten jedoch die toxische Wirkung des letzteren (In diesem Fall 25 mg/kg Isoproterenol zu 100 mg/kg Chinidin), während 5 mg Isoproterenol pro Kilo bei 100 mg Chinidin pro Kilo am wirksamsten erschien. Bei sehr hohen Dosen Chinidin konnte Isoproterenol die toxische Wirkung nicht mehr beeinflussen.

E. Stein und P. Schollmeyer (1966) berichten von der positiven Wirkung von Adrenalin oder besser noch Alupent im Einsatz bei der Chinidinvergiftung, vor allem, wenn ein starker Blutdruckabfall mit Kollapssymptomen, AV-Blockierung oder Asystolie und respiratorischer Insuffizienz vorliegt. Sierra und Mitarbeiter setzten THAM (Tris-Puffer) ein und brachten damit die kardiotoxischen Chinidinwirkungen zur Rückbildung.

Man sieht an diesen Beispielen, daß bei der Chinidinintoxikation eine große Reihe an Behandlungsmethoden ausprobiert werden mußte, da es kein spezifisches Antidot gibt. Die Verfasser kommen zum Teil zu sehr differierenden Resultaten, was auf Grund der Komple-

xizität der Vergiftung nur allzu verständlich ist. Bedauerlicherweise geben die Autoren keine Chinidinblutspiegel zu Beginn der Therapie an, wie auch die Dosierung der angewandten Medikamente und die Länge ihres Einsatzes meist im Dunkel bleiben muß, sodaß ein Vergleich zwischen den einzelnen Literaturangaben schwer durchzuführen ist (s. auch Tab.6). Dazu kommt, daß das individuelle Ansprechen der Patienten auf die Gabe von Chinidin stark differiert, sodaß die toxische Dosis verschieden ist, wie auch der Abbau im Körper abhängig ist vom Metabolismus in der Leber und z.B. bei kongestiven Herzerkrankungen sowie Leberschäden vermindert ist, was zur Folge hat, daß der Chinidinblutspiegel relativ höher ist. So ist es bis heute nicht gelungen eine spezifische Therapie der Chinidinintoxikation zu finden, da das Gesamtbild aller einspielenden Faktoren sehr komplex ist.

In dieser Situation wären effektive sekundäre Maßnahmen der Giftelimination besonders von Bedeutung. Bisher sind auch hier die Angaben sehr widersprüchlich. Die Werte für die renale Ausscheidung und die Halbwertszeit variieren je nach Untersuchungsmethode beträchtlich. Zwischen vier und zwölf Stunden variieren die angegebenen Halbwertszeiten, die renale Ausscheidung beträgt etwa 95 %, wobei wobei 20-50 % unverändert ausgeschieden werden. Die eliminierte Chinidinmenge beträgt 20 mg/h, unabhängig davon; ob die Urinmenge 90 ml oder 600 ml beträgt, sodaß eine forcierte Diurese keine vermehrte Giftelimination hervorbringt und als Maßnahme nicht geeignet ist. Besonders, da die im Rahmen der Diurese bestehende Alkalisierung

Tab. 6: Therapiemethoden der einzelnen Autoren und ihre Wirkungen

Therapie	Autor	HF	HMV	Vol.s	RRart	Wper	QRS	K ⁺	Konv.	ve.Ta.
Na-Laktat	F. Kerr	-	-	-	0	-	0	-	-	-
	R. Luchi	-	↑	↑	0	↑	0	-	-	-
	S. Bellet	-	-	-	-	-	-	↓	-	-
	C. Rainier-Pope	-	-	-	↑	-	↑	-	-	-
	D. Bailey	↑	-	-	↑	-	↑	↑	-	-
	B. Hoffmann	-	-	-	-	-	↑	↑	-	-
Angiotensin	R. Luchi	↑	↑	-	↑	↑	↑	-	-	-
	R. Rivers	-	-	-	↑	-	-	-	-	-
Na-EDTA	R. Rivers	-	-	-	↑	-	-	-	-	-
	R. Luchi	0	↑	↑	(↑)	↑	↑	-	-	-
<u>Sympathikomim.</u> 1. Adrenalin 2. Noradrenalin 3. Orciprenalin 4. Methoxamin	E. Stein	↑	-	-	↑	-	-	-	-	-
	C. Shub	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R. Luchi	↑	↑	↑↑	↑	0	↑	-	-	-
	E. Stein	↑	-	-	↑	-	-	-	-	-
	R. Luchi	0	0	-	(↑)	(↑)	0	-	-	-

Tab. 6: Fortsetzung

Therapie	Autor	HF	HMV	Vol.s	RR _{art}	W _{per}	QRS	K ⁺	Konv.	ve.Ta.
5. Metaraminol 6. Isoproterenol	F. Kerr	-	-	-	↓	-	-	-	-	-
	C. Shub	-	-	-	-	-	-	-	-	↓
	G. Gottsegen	-	-	-	-	-	↓	-	-	-
	S. Nickel	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	C. Shub	-	-	-	0	-	-	-	-	-
7. Dopamin										
Propranolol	R. Rivers	-	-	-	-	-	-	-	-	↓
Lidocain	C. Shub	-	-	-	-	-	-	-	-	↓
Valium	C. Shub	-	-	-	-	-	-	-	↓	-
Na-Bikarbonat	C. Shub	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	F. Kerr	-	-	-	-	-	0	-	-	-
Ca-Chlorid	R. Luchi	0-↓	↓	↓-↓	↓	↓	↓	-	-	-
THAM	M. Sierra	-	-	-	-	-	↓	-	-	-

kontraindiziert ist. Der Wert der Hämodialyse und Hämoperfusion ist umstritten. E. Reimold und Mitarbeiter (1973) wandten die Hämodialyse zusätzlich zur forcierten Diurese an, mit dem Ergebnis, daß die Chinidinelimination fast verdoppelt wurde. In diesem Fall war die Therapie anfänglich symptomatischer Natur, gefolgt von primären Eliminationsmaßnahmen mit Infusionen von Ringerlaktatlösung, Aramin (einem Sympathikomimetikum), provozierte Emesis, Magenspülung, Lasix zur forcierten Diurese. Zwölf Stunden nach Ingestion wurde eine achtstündige Hämodialyse durchgeführt mit einem Flow zwischen 70-160 ml/min, wobei insgesamt 145 mg Chinidin (entspricht 18,1 mg/h) eliminiert wurden. Sank die Blutdurchflußrate unter 100 ml/min ab, erniedrigte sich die Chinidin-Clearance. In der gleichen Zeit betrug die renale Ausscheidung 177 mg Chinidin (entspricht 22,9 mg/h) bei einem Urin-pH von 4,9-5,6. Ein weiteres Ansäuern des Urins erwies sich als unrentabel. L. Woie und A. Oyri (1974) kamen bei der Anwendung der Hämodialyse zu bedeutend niedrigeren Elimina-

Zeichenerklärung zu Tabelle 6:

O = keine Wirkung	HF = Herzfrequenz
↑ = erhöht	HMV = Herzminutenvolumen
↓ = erniedrigt	Vol. _S = Schlagvolumen
- = nicht beschrieben	RR _{art} = arterieller Blutdruck
QRS = QRS-Intervall	W _{per} = peripherer Widerstand
THAM = Trispuffer	K ⁺ = Kaliumionenkonzentration
ve.Ta. = ventrikuläre Tachykardie	

tionswerten. Nach wiederholten Gaben von Metaraminol wurde 46,45 Stunden nach Ingestion eine 6 1/2stündige Hämodialyse durchgeführt mit einem Flow von 200 ml/min, bei der zwar nur 78 mg Chinidin eliminiert und der Blutspiegel nur um 3 mg/l gesenkt wurde, die aber im klinischen Bild eine dramatische Besserung zeigte mit Blutdruckanstieg und einer eindrucksvollen Verbesserung der Nierenfunktion. L. Woie und A. Oyrj kamen zu dem Ergebnis, daß die Hauptwirkung der Hämodialyse wahrscheinlich darin besteht, daß sie beim Patienten eine Hypokaliämie erzeugt, die ihn gegen die Wirkung von Chinidin schützt. W.C. Holland (1957) untersuchte den Einfluß von Chinidin auf das Kaliumion und stellte fest, daß Chinidin den Auswärtsstrom von Kalium aus der Zelle hemmt, sodaß das intrazelluläre auf Kosten des extrazellulären Kaliums erhöht wird, was unter anderem eine Verlängerung der Refraktärzeit zur Folge hat. Chinidin wirkte an der Zelle als Acetylcholin Antagonist, da Acetylcholin den Auswärtsstrom von Kaliumionen beschleunigt. Andere Autoren halten Chinidin wegen seiner hohen Plasmaproteinbindung nur für mäßig dialysabel und empfehlen die Hämodialyse nicht als Detoxikationsmethode.

Als andere sekundäre Eliminationsmethode bietet sich die Hämo-perfusion mit beschichteter Aktivkohle an, eine relativ junge Methode, über deren Wirksamkeit bei Chinidinvergiftungen jedoch nichts bekannt ist. J.A. Vale et al. (1975)

wandten die Hämoperfusion bei verschiedenen Barbituratvergiftungen an und fanden eine Clearance von durchschnittlich 101 ml/min (50-125 ml/min), die eliminierte Barbituratmenge war 10,7fach (5-18fach) höher als die Exkretion im Urin. Bei Digitalisintoxikationen (H.J. Gilfrich, 1978) und Vergiftungen mit einigen Pflanzenschutzmitteln wie Nitrostigmin, Paraquat und andere (S. Okonek, 1977) erzielt die Hämoperfusion eine bessere Effektivität als die Hämodialyse. C. Shub et al. (1978) wandte die Hämoperfusion bei der Therapie der Chinidinintoxikation an, mußte jedoch nach einer Stunde wegen Defekte im System die Prozedur abbrechen. Die arterielle Konzentration von Chinidin betrug 19,8 mg/l, die venöse 1,8 mg/l, die Clearance betrug 320 mg/h, was eine gute Giftelimination durch Hämoperfusion erhoffen läßt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anwendung der Hämodialyse mit der der Hämoperfusion bei Chinidinintoxikation verglichen, wobei es sich zeigte, daß durch Hämoperfusion größere Chinidinemengen eliminiert werden konnten als durch Hämodialyse. In der ersten Behandlungsphase wurde die 2,4fache Menge entfernt, in der 2. Behandlungsphase die 16fache Menge, bezogen auf die Elimination pro Stunde. Die normale Ausscheidung von Chinidin im Urin beträgt ca. 20 mg/h. Bei unseren Messungen erreichten die Eliminationswerte durch Hämoperfusion ungefähr die Werte durch Ausscheidung über die Niere, nämlich 16,8 mg/h und 22,5 mg/h, während

durch die Hämodialyse nur 6,8 mg/h und 1,4 mg/h ausgeschieden wurden. Vergleicht man die Werte mit den Ergebnissen anderer Autoren (s. Tab. 7), so werden bei E. Reimold durch die Hämodialyse 18,1 mg/h und bei L. Woie 12 mg/h Chinidin eliminiert, mehr als doppelt so viel wie bei unserem Ergebnis. Auch hier wird die durch den Urin

Tabelle 7: Chinidin-Elimination bei Hämodialyse und Hämoperfusion im Vergleich mit mehreren Autoren

Methode	Eliminierte Menge (mg/h)	Flow (ml/min)
HD _I	6,8	150,9
HD _{II}	1,4	120,4
HD _{Rei}	18,1	70-160,0
HD _{Woie}	12,0	200,0
HP _I	16,8	150,9
HP _{II}	22,5	120,4
HP _{Shub}	320,0	-
Urinausscheidg.	20,0	-

HD_{I,II}, HP_{I,II}: Hämodialyse (I.u.II.Phase,
Hämoperfusion (I.u.II.Phase)

HD_{Rei} : Hämodialyse (E. Reimold et al., 1973)

HD_{Woie} : Hämodialyse (L. Woie, 1974)

HP_{Shub} : Hämoperfusion (C. Shub, 1978)

- = nicht beschrieben

ausgeschiedene Menge nicht erreicht. C. Shub gelingt eine Elimination von 320 mg/h durch Hämo-perfusion, eine Menge, die 14fach höher ist als unser Wert. Es fällt schwer, solch differierende Ergebnisse miteinander zu vergleichen, vor allem, da die Versuchsbedingungen variieren. Bei vielen Autoren wird der Chinidinspiegel vor Hämodialyse bzw. Hämo-perfusion nicht angegeben, der Flow variiert beträchtlich (zwischen 70-200 ml/min), auch Symptome und Erstmaßnahmen bei der Intoxikation sind unterschiedlich. Immerhin ist es erstaunlich, daß trotz der differierenden Ergebnisse Parallelen zu finden sind. Bei unseren Werten wurde durch Hämo-perfusion in der 2. Behandlungsphase ungefähr die 16fache Menge Chinidin entfernt wie durch Hämodialyse. Vergleicht man nun das Hämodialyseergebnis von Reimold mit der Hämo-perfusion von C. Shub, stellt sich heraus, daß hier die eliminierte Menge Chinidin ungefähr 18fach höher ist als durch Hämodialyse, was durchaus mit unserem Wert (16fache Menge) Übereinstimmung erzielt. Die absolut ausgeschiedene Menge Chinidin durch Hämodialyse in unserem Ergebnis ist halb so groß bzw. noch kleiner als in den Literaturwerten, ohne daß man sagen könnte, woher diese Unterschiede kommen. Nach den vorliegenden Ergebnissen wäre eine Hämodialyse bei der Chinidinintoxikation gegenüber der normalen Ausscheidung über die Niere fast zu vernachlässigen, obwohl die Aussage von L. Woie zu berücksichtigen wäre, daß es bei der Hämodialyse wahrscheinlich weniger auf die Chinidin-Eliminierung selbst, als auf die Verminderung von Kaliumionen ankommt, die zu einer Verbesserung der Symptomatik führt. Nach Reimold wird die Chinidin-Eliminierung durch

Hämodialyse zumindest verdoppelt. Nach seinem Ergebnis werden 55 % renal eliminiert und 45 % durch Hämodialyse. Die von C. Shub durchgeführte Hämo-perfusion mit einer Elimination von 320 mg/h liegt 10,6fach höher als unser gewonnener Wert von 16,8 bzw. 22,5 und wäre bedeutend effektiver als die renale Elimination von 20 mg/h sowie jede Hämodialyse. Es wäre jedoch zu überlegen, ob bei einer länger durchgeführten Hämo-perfusion die Eliminationsmenge so hoch geblieben wäre. Das Ergebnis von C. Shub hat keiner der Autoren mit Hämodialyse erreichen können, sodaß es nahe liegt, wenn man unsere Ergebnisse mit einschließt, die Hämo-perfusion für effektiver in der Chinidinelimination zu halten. Inwiefern sie in der Realität tatsächlich effektiver sein wird, kann jedoch nur ihre praktische Anwendung bei der Chinidinintoxikation zeigen und damit eine umfangreichere und eventuell eindeutigeren Fallensammlung als die der wenigen Untersuchungen, die zur Zeit vorliegen.

VII. Zusammenfassung

Es wurden an einer Fallbeschreibung Möglichkeiten der Behandlung der Chinidinintoxikation gezeigt und mit den bisher in der Literatur erschienenen Methoden verglichen. Da es kein spezifisches Antidot bei Chinidinvergiftungen gibt, beruhte die Therapie hauptsächlich auf symptomatischen Maßnahmen und primärer Giftelimination wie Magenspülung, provozierter Emesis, forcierter Diurese sowie den allgemeinen Maßnahmen der Therapie des Schocks. Schwerpunkt der Arbeit war die Durchführung der Hämodialyse bzw. Hämo-perfusion als sekundäre Eliminationsmaßnahme, die bei Chinidinintoxikation noch nicht häufig eingesetzt wurden. Das Resultat dieser sekundären Elimination wurde mit Werten in der Literatur verglichen. Es ergaben sich zum Teil sehr differierende Ergebnisse, die wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Bedingungen bei den einzelnen Fällen zurückzuführen sind. Trotzdem konnten Parallelen zu den vorliegenden Werten gezogen werden, wobei sich die Hämo-perfusion als effektivere Eliminationsmethode bei Chinidinintoxikationen erwies, während die Hämodialyse geringere Ausscheidungsmengen erzielte.

VIII. Literaturverzeichnis

- ABRAMS, J. Quinidine toxicity: a review.
Rocky Mountain Med. J. 70,
31-34 (1973)
- BAILEY, D.J. Cardiotoxic effects of quinidine
and their treatment. A.M.A. Arch.
Intern Med. 105, 13 (1960)
- BERMAN, R. Quinidine intoxication occurring
SADOFF, C.M. during therapy of auricular
GORDON, G.B. arrhythmias. Minnesota Med. 36,
1052 (1953)
- BINDER, M.J. Paroxysmal ventricular tachycardia
ROSOVE, L. due to quinidine. Am. J. of Med.
12, 491 (1952)
- BRANDFONBRENER, M. The effect of digitalization on
KJOBECH, C. quinidine toxicity. Am. Heart
COOPER, E. J. 76, No. 2, 249-251 (1968)
- BRANDFONBRENER, M. The effect of serum potassium
KRONHOLM, J. concentration onquinidine toxicity
JONES, H.R. J.of Pharmacol. and Exp. Ther.,
Vol. 154, No. 2 (1966)
- COHEN, I.S. Adverse reaction to quinidine in
JICK, H. hospitalized patients findings
COHEN, S.I. based on data from the boston
collaborative drug surveillance
program. Progress in cardiovascu-
lar diseases Vol. 20, Nò. 2 (1977)
- CONN, H.B. Ionic influences on quinidine-
LUCHI, R.J. albumin interaction. J. Pharmacol.
Exp. Ther. Vol. 133 (1961)

- FUCHS, F. The effect of quinidine on
GERTZ, E.W. Calcium accumulation by iso-
BRIGGS, F.N. lated sarcoplasme reticulum of
 skeletal and cardiac muscle.
 J. Gen. Physiol. 52, 955-968
 (1968)
- GILFRICH, H.J. Digoxin and digitoxin elimina-
OKONEK, S. tion in man by charcoal hemo-
MANNS, M. perfusion. Klin. Wschr. 56,
SCHUSTER, C.J. 1179-1183 (1978)
- GOSSELIN, R.E. Clinical toxicology of commercial
HODGE, H.C. products: Acute poisoning (4th ed)
SMITH, R.P. Baltimore, Williams and Wilkins
 Co, 282-299 (1976)
- GOTTSEGEN, G. Prevention of the cardiotoxic
ÖSTÖR, E. effects of quinidine by isopro-
 terenol. Am. Heart. J. 65, 102-
 109 (1963)
- GREENBLATT, D.J. Pharmacokinetics of quinidine in
PFEIFFER, H.J. humans after intravenous, intra-
OCHS, H.R. muscular and oral administration.
FRANKE, K. et al. J. of Pharm. and Exp. Ther. Vol
 202, No. 2 (1977)
- HAMFELT, A. Bestimmung der Chinidinkonzén-
MALERS, E. tration im Serum zur Kontrolle
 der Chinidintherapie. Acta Socie-
 taria Medicorum Upsaliensis 68,
 181, (1963)
- HIRSCHFELD, D. Clinical and electrophysiologi-
UEDA, C. cal effects of intravenous quini-

- ROWLAND, M. din in man. British Heart J. 39,
SCHEINMAN, M. 309-316 (1977)
- HOFFMANN, B.F. Electrophysiology and pharma-
ROSEN, M.R. cology of cardiac arrhythmias.
WIT, A.L. VII. Cardiac effects of quini-
 dine and procaine amid. Am. Heart
 J. Vol. 90, No. 1, 117-122 (1975)
- HOLLAND, W.C. A possible mechanism of action
 of quinidine. Am. J. Physiol.
 190 (3), 492-494 (1957)
- KALMANSOHN, R. Studies of plasma quinidine con-
SAMPSON, J. tent. II. Relation to toxic mani-
 festations and therapeutic effect.
 Circulation 1,569 (1950)
- KERR, F. Quinidine overdose neurological
KENOYER, G. and cardiovascular toxicity in
BILITCH, M. a normal person. British Heart
 J. 33, 629-631 (1971)
- KRAMER, P. Dialysance und prozentuale Elimi-
QUELLHORST, E. nation verschiedener Herzglykoside
HORENKAMP, J. während der Hämo- und Peritoneal-
SCHELER, F. dialyse. Klin. Wschr. 50, 609-
 613 (1972)
- LUCHI, R.J. Quinidine toxicity and its treat-
HELWIG, J. ment. An experimental study. Am.
CONN, H.L. Heart J. 65, 340 (1963)
- MELMON, K.L. Classification of drugs. Clin.
MORELLI, H.F. Pharm. The Macmillan Company
 New York (1972)

- MERCK, Fa. Merckotest^R Emit^R-cad_{TM}.
Enzym-Immuno-Assay zur quantita-
tiven Bestimmung von Chinidin im
Serum oder Plasma. Diagnostica
Merck
- MIDHA, K.K.
MCGILVERAY, I.J.
CHARETTE, C.
ROWE, N.L.
Comparison of a spectrofluorome-
tric method with a gas-liquid
chromatographic procedure for
the determination of quinidine
plasma levels. Can. J. of Pharm.
Sciences, Vol.112, No. 2, 41-44
(1977)
- NICKEL, S.N.
THIBAUDEAU, Y.
Quinidine intoxication treated
by isoproterenol. J. of Can. Med.
Ass. 85, 81-83 (1961)
- OCHS, H.
GREENBLATT, D.
WOO, E.
Clinical pharmacokinetics of qui-
nidine. Clin. Pharm. 5, 150-168
(1980)
- OCHS, H.R.
GREENBLATT, D.J.
WOO, E.
FRANKE, K.
FFEIFFER, H.J.
SMITH, T.W.
Single and multiple dose pharma-
cokinetics of oral quinidine sul-
fate and gluconate. Am. J. of
Card. Vol. 41 (1978)
- OKONEK, S.
Hämo-perfusion mit beschichteter
Aktivkohle zur Behandlung akuter
Intoxikationen durch Arzneimittel,
Pflanzenschutzmittel oder Pilze.
I. Arzneimittel Med. Klin. 71,
1120-1124 (1976)

- OKONEK, S. Hämoperfusion mit beschichteter Aktivkohle zur Behandlung akuter Intoxikationen durch Arzneimittel, Pflanzenschutzmittel oder Pilze. II. Pflanzenschutzmittel. Med. Klin. 72, 862-866 (1977)
- OSINGA, A. DE WOLFF, F.A. Determination of quinidine in human serum in the presence of diuretics. Clin. Chimica Acta 73, 505-512 (1976)
- PEREZ-MATEO, M. ERILL, S. Protein binding of salicylate and quinidine in plasma from patients with renal failure, chronic liver disease and chronic respiratory insufficiency. Europ. J. Clin. Pharm. 11, 225-231 (1977)
- RAINIER-POPE, C.R. SCHRIRE, V. BECK, W. BARNARD, C.N. The treatment of quinidine induced ventricular fibrillation by closed-chest resuscitation and external defibrillation. Am. H.J. 63, No. 5, 582-590 (1961)
- REIMOLD, E.W. REYNOLDS, W.J. FIXLER, D.E. MCELROY, L. Use of Hemodialysis in the treatment of quinidine poisoning. Pediatrics, Vol. 52, No. 1 (1973)
- RIVERS, R. BOYD, R. Quinidine toxicity in a normal heart. Acta Paed. Scand. 62, 391-395 (1973)

- SCHWARTZ, S.P. Transient ventricular fibrillation. V. The effects of the oral
MARGOLIES, M.P. administration of quinidine sul-
FIRENZE, A. fate on patients with transient
ventricular fibrillation during
established atrioventricular dis-
sociation. Am. Heart J. 45 404-
415 (1953)
- SHUB, C. The management of acute quinidine
GERALD, T. intoxication. Chest 73, 2 (1978)
SIDELL, P.
LEONARD, A.
- SIEGENTHALER, W. Klinische Pathophysiologie, Thieme
Verlag Stuttgart (1973)
- SOKOLOW, M. Blood quinidine concentration as
EDGAR, A.L. a guide in the treatment of car-
diac arrhythmias. Circulation 1,
576 (1960)
- SOKOLOW, M. Some quantitative aspects of
treatment with quinidine. Am. Int.
Med. 45, 582 (1956)
- STEIN, E. Zwischenfälle bei Chinidinbehand-
SCHOLLMEYER, P. lung. Archiv für Kreislauffor-
schung, Band 53, Heft 1-2 (1966)
- THOMSON, G. Quinidine as a cause of sudden
death. Circulation, Vol. 14 (1956)
- VALE, J.A. Use of charcoal hemoperfusion in
REES, A.J. the management of severely poison-
WIDDOP, B. ed patients. Brit. Med. J. 1,
GOULDING, R. 5-9 (1975)

LEBENS LAUF

- 1954 23.6., als Kind der Eheleute Harald und Anneli Hartmann, geb. Schill, in Mainz geboren
- 1960 Einschulung Goetheschule Mainz
- 1964 Übertritt Frauenlobgymnasium Mainz
- 1972 Abitur im naturwissenschaftlichen Zweig des Frauenlobgymnasiums
- 1972 Oktober Studium der Biologie Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 1974 Vordiplom Biologie
- 1976 Zulassung zum Medizinstudium Universität Mainz
- 1977 Physikum
- 1978 Abschluß des Biologiestudiums mit Diplom
- 1978 ab Mai mit dem Arzt Dr. Bodo Schubert verheiratet
- 1978 1. Staatsexamen Medizin
- 1980 2. Staatsexamen Medizin
- 1980 Oktober Beginn des Praktischen Jahres Universitätsklinik Mainz (Chirurgie, Anästhesie)
- 1981 Unterbrechung des Praktischen Jahres wegen Geburt einer Tochter (Mai)
- 1981 ab September Fortführung des Praktischen Jahres Universitätsklinik Mainz (Innere Medizin, Anästhesie) bis Ende Januar 1982
- 1982 April, 3. Staatsexamen Medizin

Mainz 1982



